

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-020319

(43)Date of publication of application : 23.01.2002

(51)Int.Cl.

A61K 47/32  
A61K 9/16  
A61K 9/22  
A61K 47/04  
A61K 47/10  
A61K 47/12  
A61K 47/14  
A61K 47/26  
A61K 47/34  
A61K 47/36  
A61K 47/38  
A61K 47/42  
A61P 3/02

(21)Application number : 2001-177575

(71)Applicant : BASF AG

(22)Date of filing : 12.06.2001

(72)Inventor : KOLTER KARL DR  
FLICK DIETER  
ASCHERL HERMANN

(30)Priority

Priority number : 2000 10029201 Priority date : 19.06.2000 Priority country : DE

**(54) METHOD FOR PRODUCING SOLID PERORAL PREPARATION CONTINUOUSLY RELEASING ACTIVE COMPONENT**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a granule containing an active component, having good physical properties, continuously releasing active components by tableting and convertible to a high-dose pharmaceutical preparation having good mechanical properties.

SOLUTION: The method for the production of a solid peroral preparation continuously releasing the active component comprises the use of at least one kind of active component, a mixture of polyvinyl acetate and polyvinyl pyrrolidone, optionally a water-soluble polymer or an oleophilic additive and optionally other conventional excipient as the components of the preparation, the granulation of the mixture of at least a part of the above components by heating at 40-130° C, the mixing of the obtained granule with conventional excipient and the tableting of the mixture.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-20319

(P2002-20319A)

(43) 公開日 平成14年 1 月23日 (2002.1.23)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 47/32		A 6 1 K 47/32	4 C 0 7 6
9/16		9/16	
9/22		9/22	
47/04		47/04	
47/10		47/10	
審査請求 未請求 請求項の数25 O L (全 13 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2001-177575(P2001-177575)	(71) 出願人	595123069 ビーエーエスエフ アクチェンゲゼルシャ フト ドイツ連邦共和国, デー-67056 ルート ビヒシャフェン (番地なし)
(22) 出願日	平成13年 6 月12日 (2001. 6. 12)	(72) 発明者	カール コルター ドイツ連邦共和国 67117 リムバーゲン ホフ, スデテンシュトラッセ 1
(31) 優先権主張番号	1 0 0 2 9 2 0 1. 1	(72) 発明者	ディーター フリック ドイツ連邦共和国 67459 ベールレーッ ヘルハイム, ヴァルトシュトラッセ 46
(32) 優先日	平成12年 6 月19日 (2000. 6. 19)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔 (外 1 名)
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性成分を持続的に放出する固形経口製剤の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 活性成分を持続的に放出する固形経口製剤の製造方法の提供。

【解決手段】 本発明は、活性成分を持続的に放出する固形経口製剤の製造方法であって、該製剤は少なくとも 1 つの活性成分；ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物；適切な場合には水溶性ポリマーまたは親油性添加物；および適切な場合には他の通常の賦形剤を含んでなり、これら又はその一部分からなる混合物を 40℃から 130℃に加熱することによって顆粒化し、得られた顆粒を通常の賦形剤と混合した後、錠剤化することを特徴とする、該製造方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性成分を持続的に放出する経口製剤の製造方法であって、該製剤は：

a) ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物；

b) 少なくとも1種の活性成分；

c) 適切な場合には、水溶性ポリマーまたは低分子量もしくは高分子量親油性添加物；および

d) 適切な場合には、他の通常の賦形剤；を含んでなり、上記a) からd) まで、a) からc) まで、a) およびb) およびd)、またはa) およびb) からなる混合物を40℃から130℃の範囲の温度に加熱することによって顆粒化することを特徴とする、該製造方法。

【請求項2】 ポリ酢酸ビニル対ポリビニルピロリドンの比率が6:4から9:1である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 組成物中に用いられる成分対放出速度低下剤の比率が5:95から85:15である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】 ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンのそれぞれが20,000から1,000,000の分子量を有する、請求項1から3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】 前記混合物を45℃から100℃の範囲の温度に加熱することによって顆粒化する、請求項1から4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】 使用される活性成分の粒径が20から700 μmの範囲内にある、請求項1から5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】 使用される通常の賦形剤が増量剤、崩壊剤および吸着剤、潤沢剤、流動剤、染料、安定剤、酸化防止剤、湿潤化剤、防腐剤、放出剤、香味剤または甘味剤である、請求項1から6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】 賦形剤としてラクトース、セルロース粉末、マンニトール、2リン酸カルシウムまたはスターチ等の増量剤が用いられる、請求項1から7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】 ミキサー造粒法、流動層造粒法または押出し造粒法を用いて顆粒が製造される、請求項1から8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】 連続製造およびバッチ製造の両方が可能である、請求項1から9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】 高温状態および冷却状態の両方において顆粒のさらなるプロセス、主として強制的にふるいにかけることを実施しうる、請求項1から10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】 前記ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物の他に、顆粒化の前、間または後に、放出を持続させるさらなる賦形剤を用いることができる、請求項1から11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】 放出をさらに改変するために水溶性、

水溶性高膨潤性または親油性賦形剤を使用する、請求項1から12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】 使用される水溶性高膨潤性物質がアルギン酸塩、ペクチン、ガラクトマンナン、カラギーナン、デキストラン、カードラン(curdlan)、プルラン(pullulan)、ゲラン、キチン、ゼラチン、キサントラン、ヘミセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロース誘導体、カルボキシメチルスターチ、分解スターチ等のスターチ誘導体、マルトデキストリン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、アクリル酸/メタクリル酸共重合体、ポリビニルアルコール、高分子量ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンブロック共重合体、高分子量ポリビニルピロリドンおよびこれらの誘導体である、請求項1から13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】 使用される親油性物質がステアリルアルコール等の脂肪アルコール、ステアリン酸等の脂肪酸、グリセリド、脂肪酸エステルおよび脂肪アルコールエステル、エチルセルロース等の親油性ポリマー、酢酸セルロース、アクリル酸エステル/メタクリル酸エステル共重合体、メタクリル酸/アクリル酸エステル共重合体、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびこれらの誘導体である、請求項1から13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】 前記水溶性ポリマーがポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリビニルピロリドンおよびその誘導体、酢酸ビニル/ビニルピロリドン共重合体、好ましくはポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニル/ビニルピロリドン共重合体またはマルトデキストリン、およびこれらの塩からなる群より選択される、請求項1から13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】 以下a)～d)：

a) ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物；

b) 少なくとも1種の活性成分；

c) 適切な場合には、水溶性ポリマーまたは低分子量もしくは高分子量親油性添加物；および

d) 適切な場合には、他の通常の賦形剤；

を含んでなる経口製剤であって、上記a) からd) まで、a) からc) まで、a) およびb) およびd)、またはa) およびb) からなる混合物を40℃から130℃の範囲の温度に加熱することによって顆粒化する、該経口製剤。

【請求項18】 活性成分として食品補給物もしくは添

加物、ビタミン、ミネラル、微量元素、または活性医薬成分を含む、請求項 17 に記載の経口製剤。

【請求項 19】 活性成分として活性医薬成分を含む、請求項 17 または 18 に記載の経口製剤。

【請求項 20】 前記活性医薬成分がベンゾジアゼピン、抗高血圧剤、ビタミン、細胞増殖抑制剤、麻酔剤、神経弛緩剤、抗うつ剤、抗生物質、抗真菌剤、殺真菌剤、化学療法剤、泌尿器疾患治療剤、血小板凝集抑制剤、スルホンアミド、鎮痙剤、ホルモン、免疫グロブリン、血清、甲状腺治療剤、精神作用剤、抗パーキンソン病剤および他の抗運動過剰症剤、眼科疾患治療剤、ニューロパシー治療剤、カルシウム代謝調節剤、筋弛緩剤、脂肪低下剤、肝臓治療剤、冠動脈疾患治療剤、心疾患治療剤、免疫治療剤、調節ペプチドおよびそれらの阻害剤、催眠剤、鎮静剤、婦人科疾患治療剤、抗痛風剤、フィブリン溶解性疾患治療剤、酵素産物および輸送タンパク質、酵素インヒビター、催吐剤、灌流促進剤、利尿剤、診断剤、コルチコイド、コリン作用剤、胆治療剤、抗喘息剤、気管支痙攣治療剤、 $\beta$  受容体遮断剤、カルシウムチャンネル遮断剤、ACE 阻害剤、動脈硬化治療剤、抗炎症剤、抗凝血剤、抗低血圧剤、抗低血糖症剤、抗フィブリン溶解剤、抗癲癇剤、制吐剤、解毒剤、抗糖尿病薬、抗不整脈剤、抗貧血剤、抗アレルギー剤、駆虫剤、鎮痛剤、中枢神経興奮剤、アルドステロン拮抗剤、または体重減少剤からなる群から選択される、請求項 17 から 19 のいずれか 1 項に記載の経口製剤。

【請求項 21】 圧縮錠剤を製造するために使用される、請求項 17 から 20 のいずれか 1 項に記載の経口製剤。

【請求項 22】 請求項 17 から 20 のいずれか 1 項に記載の経口製剤である、活性成分を遅延的に放出する医薬品。

【請求項 23】 圧縮によって製造された請求項 17 から 20 のいずれか 1 項に記載の経口製剤である、活性成分の遅延的放出のための医薬品。

【請求項 24】 活性成分を遅延的に放出する医薬品を製造するための、請求項 17 から 20 のいずれか 1 項に記載の経口製剤の使用。

【請求項 25】 食品補給物もしくは添加物、ビタミン、ミネラルまたは微量元素の形である活性成分を遅延的に放出するための、請求項 17 から 20 のいずれか 1 項に記載の経口製剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、活性成分を持続的に放出する固形経口製剤の製造方法に関する。該経口製剤は、少なくとも 1 種の活性成分；ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物；適切な場合には水溶性ポリマーまたは親油性添加物；および適切な場合には他の通常の賦形剤を含んでな

り、この混合物またはその一部分は 40°C から 130°C の範囲の温度に加熱することによって顆粒化され、得られた顆粒は通常の賦形剤と混合した後に錠剤化される。

【0002】

【従来の技術】いわゆるデボー製剤または徐放性製剤は、特に製薬技術の分野で重要性を増しつつある。適切な賦形剤を選択することによって活性成分の放出を制御することが可能なので、上記製剤の治療上の効果を改善することが意図されている。これに関連する放出原理は、活性成分の遅延した溶解、拡散障壁の供給、または膨潤に基づく放出から生侵食 (bioerosion) という化学的に制御された放出に及んでいる。実際にはマトリックス錠剤の原理が頻繁に用いられている。

【0003】これらの徐放性製剤、マトリックス錠剤の製造は、顆粒化およびそれに続く錠剤化という形を頻繁にとる。凝集体形成の特定の形態は、融解造粒によって代表される。溶剤またはバインダー溶液で混合物を湿潤化させる従来の湿潤造粒と対照的に、融解造粒法ではさらなる溶剤の添加はない。反対に、この種類の凝集体形成においては、室温で固形であり、約 50°C 以上で融解するバインダーが用いられる。さらなる溶剤を用いないことは特に興味深い。なぜなら、乾燥期間がないので工程時間が明らかに短くなり、そして特に水感受性の活性成分を用いる場合には有機溶剤を用いる必要がないからである。

【0004】頻繁に使用されるマトリックス形成物質はセルロース誘導体からなる群より選択される物質であるが、脂肪およびろうからなる群より選択される物質である場合もある。しかし、これらの物質ならびに活性成分はそれらの物理的性質ゆえに錠剤プレスで加工することが困難であるか、または全く不可能であるため、しばしば顆粒化が不可避である。

【0005】さらに、用いられる多くのマトリックス形成物質は、製造される錠剤に十分な力学的安定性を与えるバインダーとしても作用するだけの十分な能力を備えていない。したがって、安定な顆粒をもたらすばかりでなく、最適な特性を有する錠剤をもたらす他の賦形剤を用いることが必要となる。

【0006】DE 19729487 または DE 2357503 には、すでに融解した、または製造工程中に凝集した融解状態に変換されるバインダー（例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール、またはポリエチレングリコール）の使用が記載されている。凝集状態の変化という不利に加えて、これらの方法は錠剤特性が不十分であるというさらなる不利な点を有する。

【0007】DE 4408326 はジクロフェナク-Na を含有する徐放性錠剤の製造を記述している。マトリックスは頻繁に用いられるメチルヒドロキシプロピルセルロースを用いて形成される。このことは決定的に不利な点と結びついている。すなわち、湿潤造粒による顆粒の製造は流

動層中で行われ、したがって乾燥工程が必要となる。この場合、活性成分の放出を調節することは特に複雑になる。なぜなら、活性成分の放出が二重層錠剤を経て起こるからである。

【0008】DE 3829398は、増量剤を使用しないで済ませることが可能であるが、マトリックス形成物質としてステアリルアルコール単独および/またはアクリル樹脂を使用する、固定された医薬組成物を記述している。これらの物質は融解して加工する必要がある。

【0009】EP 097 523は、活性成分が塩および遊離塩基の組合せである徐放性製剤の製造を記述している。この手の込んだ方法は、仕上がった顆粒を得るためにいくつかの工程を必要とする。このように実際の顆粒は従来の湿潤造粒によって製造され、乾燥され、そして初めて融解した疎水性成分またはそのような成分(通常は脂肪アルコール)の混合物を用いて被覆される。

【0010】US 5,403,593は、親水性セルロースポリマーおよび30°C以上の融点を有する顆粒化媒質の組合せを用いた徐放性製剤の製造を記述している。この場合にも、所望の顆粒化効果を達成するため、および活性成分の放出を調節するために多数の賦形剤が必要とされることが明らかである。この方法は1つの装置内で実施することが可能であるが、この場合、さらなるプロセスに先立って顆粒を室温まで冷却する必要がある。

【0011】DE 4 031 881は、熱可塑性物質として特にポリ酢酸ビニルを含有する顆粒の製造を記述しているが、該顆粒は溶融体から製造され、また融解した活性成分はこの製造プロセスにおいて持続性放出をもたらす賦形剤の溶媒として作用する。

【0012】US 5,169,645は、他の物質、例えばポリ酢酸ビニルの添加によってその特性に影響をこうむり得るろうを用いた顆粒の製造を特に記述している。この場合、上記ろうを融解する必要がある、また、他の物質を添加することによって例えば放出などの特性を調節する必要がある。この状況は、ポリ酢酸ビニルを融解し、そしてさらにエマルジョン賦形剤と混合する米国特許第5,000,965号と類似している。

【0013】DE 19729487は、マトリックスからの制御された放出を有する活性成分調製物の製造方法を記述している。この場合、放出特性は流動層を用いた熱後処理によって調節される。この形の製造は非常に不便である。なぜなら、顆粒化後に、運転装置を変えることを含む第2工程が必要であり、バインダーの融点に達するまで顆粒を再度加熱しなければならないからである。

【0014】EP 0204596は、押出しによる微粒子の製造を記述している。この方法では、非親水性ポリマー、および少なくとも2つの脂質バインダーからなる混合物を添加する必要がある、このことはまた工程全般を非常に複雑にする。

【0015】DE 3612212は、押出しまたは射出成形によ

る医薬製剤の製造を記述している。この方法では可融性のN-ビニルピロリドンポリマーが用いられ、そして適切な場合には窒素および/または酸素含有コモノマーが上記ポリマーに含まれる。しかし、この場合、この方法は混合物の完全な融解を必要とする。

【0016】上述の調製物および方法は、高度に親油性で、完全に融解する賦形剤の使用を頻繁に包含する。凝集した液体状態においては、これらの高度に親油性の賦形剤、例えばろう等は活性成分を溶解し、および/またはそれらを完全に包み込んでしまう。それゆえ放出の際に、これらの高度に親油性の賦形剤に対して高い親和性を有する親油性薬剤は完全に放出されない。

【0017】一般的な不利な点は、親水性ポリマーによって親水性にされない、高度に親油性の領域が常に存在することである。したがって、水がそのような領域に侵入することは不可能である。

【0018】さらなる因子として、これらの親油性賦形剤の圧縮率が非常に低いことが挙げられる。達成される硬度は非常に低く、破碎性が高く、そして製造時に接着が起こる。この問題は非常に大量の放出剤を用いた場合にのみ少しでも排除することができる。

【0019】融解状態の粉末混合物に融解造粒助剤を添加する場合、しばしば起こる問題は粉末中における溶融体の均一分布の問題である。その結果、不規則な粒子構造、成型型のまずい充填、および非均一な放出がもたらされる。

【0020】徐放性製剤を製造するための多数の可能性が現在公知であるが、複雑化を伴うことなく水溶性および水不溶性活性成分の両方の使用を可能とする、簡素で、迅速で、それゆえ費用効果の良い方法がなお必要とされている。

#### 【0021】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、良好な物理的性質を有する、活性成分含有顆粒の製造を目的とする。上記顆粒は錠剤化によって、活性成分を持続的に放出する、そして良好な力学的性質を有する高用量医薬製剤に変換することができる。第2に、以下のことが意図された。すなわち、上記製造方法はプロセス時間が短く、さほどの技術的複雑さを伴わずに顆粒の製造を可能とし、かつ水感受性および水非感受性活性成分の両方に適していることである。これらが達成されるならば、付加的賦形剤を実質的に不要にすることもまた可能である。

#### 【0022】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、この目的が活性成分を持続的に放出する経口製剤の製造方法であって、該製剤は：

- ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物；
- 少なくとも1つの活性成分；

c) 適切な場合には、水溶性ポリマーまたは低分子量もしくは高分子量親油性添加物；および

d) 適切な場合には、他の通常の賦形剤；

を含んでなり、上記a) からd) まで、a) からc) まで、a) およびb) およびd)、またはa) およびb) からなる混合物を40°Cから130°Cに加熱することによって顆粒化し、次に得られた顆粒を通常の賦形剤と混合した後、錠剤化する該製造方法によって達成されることを見いだした。

【0023】本発明の方法は、融解造粒の原理を応用している。そして、ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物は、バインダーとして及びマトリックス形成物質として両方の働きをする。持続的な放出に関与するマトリックスは、錠剤化の後にはのみ形成される。本発明のこの方法の特徴は、造粒中に溶融体が全く存在しないことである。対照的に、単にポリ酢酸ビニルの低いガラス転移温度( $T_g$ )のゆえに、約35°Cより上の温度ではポリ酢酸ビニルの表面は粘性性になってきて、その結果、顆粒化効果が起こる。このプロセスは原則として活性成分の物理化学的性質とは無関係である。活性成分は水溶性であっても、水に不溶性であっても、酸性であっても、塩基性であっても、低融点であってもよい。

【0024】本発明はまた、本発明の方法によって製造される経口製剤に関する。

【0025】本発明の製剤は、好ましくは活性医薬成分のために採用される。しかし、本発明の製剤は遅延的放出が望まれる任意の他の活性成分のために用いることも可能である。

【0026】

【発明の実施の形態】活性成分または異なる活性成分の組合せを単独で、または以下のものと予め混合する。すなわち、水溶性ポリマーまたは低分子量もしくは高分子量親油性添加物、および/または通常の賦形剤、およびポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物と混合する。好ましくはミキサーを用いて混合し、得られた混合物を同じ装置で40から130°C、好ましくは45から100°Cに加熱することによって連続的に、またはバッチ操作により顆粒化する。本発明によれば、顆粒を押出しによって、または流動層で製造することも可能である。可能な選択は、顆粒がまだ暖かいうちに、または冷却後に、メッシュ幅が0.2 mmから3.0 mmのふるいを通して、次に通常の錠剤用賦形剤(例えば、増量剤または潤沢剤)を添加して圧縮し、錠剤にすることである。顆粒の特性は、特に温度および滞留時間というパラメーターにより当業者が調節することが可能である。より高い温度およびより長い滞留時間は通常、より大きい顆粒化効果を意味し、したがってより粗い粒子が生じる。

【0027】表面水分は製剤に少量の水または溶剤(<

5%)を添加することによって増大させることができる。

【0028】驚くべきことに、本発明の方法においてはミキサーとして、主として混合に用いられているダブルコーン(cone円錐)ミキサー、プラウシェア(ploughshare鋤べら)ミキサー、またはVミキサー；および通常顆粒化のための製薬技術に用いられているシグマ混練機、遊星運動装置のミクシング混練機、強力ミキサー、または押出し機の両方を用いることができる。混合物の表面融解に必要なとされるエネルギーは、場合により摩擦熱または通常の過熱方法(例えば、ジャケット加熱またはマイクロ波)によって供給することが可能である。これに関連して予期せず出現した特定の利点は、今日まで用いられてきた方法と異なり、冷却のための装置が完全に不要であるという点である。なぜなら、本発明の方法は通常の意味での溶融体を包含しないからである。したがって、ミキサー器具またはミキサー壁への接着効果および付着は起こらない。

【0029】高度に膨潤性水溶性ポリマーまたは親油性添加物を加えることによって、錠剤化用混合物の流動性を良好に保ちながら、同時にほとんど任意の限界内で放出を変化させることが可能である。そして、得られる錠剤は高い硬度および低い破碎性を有する。低粘性、非膨潤性、水溶性ポリマーを添加することによって活性成分の放出速度を増大させることができる。そのようなポリマーの例としては、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリビニルピロリドンおよびその誘導体、酢酸ビニル/ビニルピロリドン共重合体、好ましくはポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニル/ビニルピロリドン共重合体またはマルトデキストリンが挙げられる。

【0030】これらの添加物は錠剤の全重量に対して1から40%、好ましくは2から30%の濃度で用いられる。これらの添加物は非常に低用量の活性成分を用いる場合に必要である。その場合には、構造を作り上げるのに必要とされるポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物の量が、あまりにも遅い放出をもたらすからである。これは低溶解性の活性成分にも当てはまる。そのような活性成分を用いる場合は、少量の放出速度低下剤が遅延的放出をもたらすが、構造は完全に構築されず、広範なばらつきが生じ、錠剤の力学的安定性は不十分である。これは活性成分の圧縮率が低い場合に特にそうである。

【0031】次に、活性成分の乏しい流動性を少量のポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物によって決定的に改善することはできない。放出速度低下剤の含有量を増やすことはこれらの特性を改善するが、あまりにも遅い放出をもたらす。上述の水溶性、非膨潤性ポリマーは放出速度を増大させ、また該速度をあらゆる外部作用に対して安定化させる。

再現性もまた大幅に改善される。ラクトース、リン酸カルシウム、ソルビトール、マンニトール、微結晶セルロースまたはスターチ等の通常の錠剤用賦形剤は、これを不十分にしか達成できないか、または全く達成できない。おそらく、水溶性ポリマーとポリ酢酸ビニル及びポリビニルピロリドンからなる予め調製されたポリマー混合物との相互作用が非常に安定した、かつ再現性のある放出をもたらすのであろう。そして、これは圧縮力とは無関係なのであろう。錠剤の硬度および破砕性もまた優れた数値を示し、そしてしばしば水溶性ポリマーを混合しなかった場合よりも実際に良好である。

【0032】水溶性であるが膨潤性の高粘性ポリマーは、驚くべきことに、より遅い放出をもたらす。該膨潤性ポリマーによって不活性な構造が破壊され、そして活性成分がより迅速に放出されると予想されたであろう。それが起こらないという事実は、おそらく、ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物の大きい弾性に由来するのであろう。構造の細孔内に該水溶性、膨潤性ポリマーによって形成される高粘性溶液は、細孔をブロックし、その結果活性成分の外への拡散を遅延させる。放出は上記2つの成分だけを用いた場合よりも頻繁に遅くなる。相乗効果が存在する。さらなる因子は、初期放出もまた表面におけるゲル形成によって低下し、そしてその結果放出プロフィールが「線形化される」ということである。錠剤の力学的性質は非常に高いレベルに留まる。

【0033】本発明に用いることができる水溶性、膨潤性ポリマーは、アルギナート、ペクチン、ガラクトマンナン、カラギーナン、デキストラン、カモドラン(curdlan)、プルラン(pullulan)、ゲラン、キチン、ゼラチン、キサンタン、ヘミセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロース誘導体、カルボキシメチルスターチ、分解スターチ等のスターチ誘導体、マルトデキストリン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、アクリル酸/メタクリル酸共重合体、ポリビニルアルコール、高分子量ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンブロック共重合体、高分子量ポリビニルピロリドンおよびそれらの誘導体である。

【0034】活性成分の放出速度低下剤に対する比は、5:95から85:15である。

【0035】放出遅延効果もまた、微粒子状の親油性添加物によって増強することができる。これは、これらの添加物がポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンの構造の細孔およびチャンネルに捕捉されて、それらをブロックする結果をもたらすからである。これらの物質を小さい粒径で使用することが重要である。なぜなら、粗い粒子の形態では、これらの物質は軽度の効果しか発揮

しないか、または全く効果を発揮しないからである。本発明に用いることができる親油性添加物としては、ポリマーおよび低分子量化合物の両方が挙げられる。しかし、ポリマーが好ましい。

【0036】これらの添加物としては、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース誘導体；アクリル酸エステル/メタクリル酸エステル共重合体、特にメタクリル酸メチル/アクリル酸エチル共重合体；アンモニオメタクリレート(ammoniomethacrylate)共重合体A型およびB型；メタクリル酸/アクリル酸エステル共重合体、特にメタクリル酸/アクリル酸エチル共重合体；ステアリルアルコール等の脂肪アルコール；ステアリン酸等の脂肪酸；脂肪酸エステルおよび脂肪アルコールエステル、グリセリド、ろう、およびレシチンが挙げられる。

【0037】本発明に用いることができる水溶性添加物としては、以下のものが挙げられる：ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリビニルピロリドンおよびその誘導体、酢酸ビニル/ビニルピロリドン共重合体、好ましくはポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニル/ビニルピロリドン共重合体またはマルトデキストリン、およびそれらの塩。

【0038】これらの添加物は錠剤の全重量に対して1から40%、好ましくは2から30%の濃度で用いられる。

【0039】上記ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物は、本発明の製剤中に10から80%、好ましくは20から60%の濃度で存在する。ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンの分子量は、それぞれ20,000から1,000,000である。

【0040】予め調製された混合物中におけるポリ酢酸ビニルとポリビニルピロリドンの比は、6:4から9:1であり、好ましくは8:2である。この組成は、ポリビニルピロリドンがポリ酢酸ビニル中に極めて細かく分散されるように設計されている。

【0041】本発明の製剤は、錠剤、押出し成形剤(extrudate)、ペレットまたは顆粒剤などの経口剤形を含む。

【0042】ペレットまたは微小錠剤などのより小さく成形されたものはカプセルに入れることも可能である。

【0043】本発明の製剤は、付加的賦形剤を全く必要とせず、したがって高い活性成分含有量を有する固形製剤が製造できる、という事実によって他の製剤と区別される。しかし、特定の特性を調節するために賦形剤を用いる場合、それらは、例えばラクトース、セルロース粉末、マンニトール、2リン酸カルシウムまたは種々のスターチ、ケイ酸塩などの増量剤、ならびに崩壊剤および吸着剤、潤沢剤、流動剤、染料、酸化防止剤などの安定



剤、湿潤化剤、保存剤、放出剤、香味剤もしくは甘味剤という種類から選ばれる物質であって、好ましくは増量剤である。

【0044】本発明に用いることができる潤沢剤は、アルミニウム、カルシウム、マグネシウムおよびスズのスチアリン酸塩、およびケイ酸マグネシウム、シリコン、等である。

【0045】流動剤は、例えば、タルクまたはコロイドシリカでありうる。

【0046】バインダーの1例は微結晶セルロースである。 10

【0047】崩壊剤は、架橋ポリビニルピロリドンまたは架橋カルボキシメチルスチナトリウムでありうる。安定剤は、アスコルビン酸またはトコフェノールでありうる。

【0048】本発明において添加することができる増量剤の例は、マグネシウム、アルミニウム、ケイ素の酸化物、炭酸チタンもしくは炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはリン酸マグネシウム等の無機増量剤、またはラクトース、スクロース、ソルビトール、マンニトール 20 等の有機増量剤である。

【0049】染料の例は、製剤を着色するための酸化鉄、二酸化チタン、トリフェニルメタン染料、アゾ染料、キノリン染料、インジゴチン染料、カロテノイド；光に対する透明性を減少させ、染料を節約するための二酸化チタンまたはタルク等の不透明化剤(opacifying agents)である。

【0050】本発明の製剤は、遅延的放出が望まれる任意の活性成分を含有することができる。 30

【0051】好ましく用いられる活性成分は、食品補給物もしくは添加物、ビタミン、ミネラル、または微量元素であるが、特に好ましくは活性医薬成分である。

【0052】上記の種類の医薬製剤は、活性医薬成分を含有する請求の範囲に記載された化合物を通常の方法でプロセッシングすることによって、そして公知かつ新規な活性成分を用いて、得ることができる。活性成分はさらに上記のいずれの領域に由来するものであってもよい。

【0053】活性成分の例として挙げることができるのは以下のものである：ベンゾジアゼピン、抗高血圧剤、ビタミン、細胞増殖抑制剤、麻酔剤、神経弛緩剤、抗うつ剤、抗生物質、抗真菌剤、殺真菌剤、化学療法剤、泌尿器疾患治療剤、血小板凝集抑制剤、スルホンアミド、鎮痙剤、ホルモン、免疫グロブリン、血清、甲状腺治療剤、精神作用剤、抗パーキンソン病剤および他の抗運動過剰症剤、眼科疾患治療剤、ニューロパシー治療剤、カルシウム代謝調節剤、筋弛緩剤、脂肪低下剤、肝臓治療剤、冠動脈疾患治療剤、心疾患治療剤、免疫治療剤、調節ペプチドおよびそれらの阻害剤、催眠剤、鎮静剤、婦人科疾患治療剤、抗痛風剤、フィブリン溶解性疾患治療剤、酵素産物および輸送タンパク質、酵素インヒビタ 50

一、催吐剤、灌流促進剤、利尿剤、診断剤、コルチコイド、コリン作用剤、胆治療剤、抗喘息剤、気管支痙攣治療剤、 $\beta$ 受容体遮断剤、カルシウムチャンネル遮断剤、ACE阻害剤、動脈硬化治療剤、抗炎症剤、抗凝血剤、抗低血圧剤、抗低血糖症剤、抗フィブリン溶解剤、抗癲癇剤、制吐剤、解毒剤、抗糖尿病薬、抗不整脈剤、抗貧血剤、抗アレルギー剤、駆虫剤、鎮痛剤、中枢神経興奮剤、アルドステロン拮抗剤、または体重減少剤。

【0054】驚くべきことに、記載された温度で分解しない、そして平均粒径が20から700 $\mu$ m、好ましくは30から500 $\mu$ mである任意の活性成分が本発明の製剤に適切である。

【0055】錠剤の形は広い範囲で変えることができる。したがって、両凸形、両平面形、丸形、または多角形の錠剤、ならびに長円形またはフットボール形の錠剤を製造することができる。大きさの上限は嚥下できるかどうかによって決定され、他方、下限は機械の設計限界によって決まる。通常の錠剤の大きさは直径が1から16mm、好ましくは2から13mmである。

【0056】1つの層が活性成分の全量または少なくとも大半を含有し、他の層がポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合物の大半を含有する、二重層または多重層錠剤を製造することも可能である。このようにして活性成分の放出にさらに特異的に影響を及ぼすことが可能である。2つ以上の活性成分を用いて、これらの全量または大半を個々の層に別々に組み込むことによって、異なる速度で放出することも可能である。

【0057】上記ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる予め調製された混合物のほかに、放出を持続させる賦形剤をさらに添加することが可能である。この添加は顆粒化の前および後のどちらでも、場合により実施することができる。

【0058】ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンという2つのポリマーの組合せは、選択された方法によって「1ポット系(one-pot system)」で顆粒を製造することを可能とする。その結果、溶剤を全く添加せずすみ、またさらなる熱後処理を実施する必要、または錠剤を被覆する必要がなくなる。別の利点は、錠剤化の可能性に乏しいことが公知の活性成分を簡素な方法でプロセッシングできることである。

【0059】本発明の方法によって製造される顆粒の特別な利点は、プロセッシングが困難であることが公知であるパラセタモール顆粒(微細結晶タイプ)の特性において直ちに明白となる。明らかにより良好な流動特性に基づいて、比が8:2であるポリ酢酸ビニルとポリビニルピロリドンの混合物(Kollidon SR)から融解造粒によって製造された顆粒の第1の利点は、頻繁に使用されている他のマトリックス形成物質と比較して明白である。

【0060】

【表1】

表1. パラセタモール顆粒の流動特性

顆粒組成	安息角	流動時間
パラセタモール/Kollidon SR (1:1) <sup>1</sup>	32.9°	7.84s
パラセタモール/Methocel K 15M (1:1) <sup>1</sup>	48.2°	流動停止
パラセタモール/ステアリルアルコール (1:1) <sup>2</sup>	45.6°	流動停止
パラセタモール/Kollidon SR (1:1) <sup>3</sup>	34.2°	流動停止

<sup>1</sup> UNC5 型電動 Stephan ミキサー (A. Stephan u. Sohne 製) を用いた顆粒化  
パラメーター: 85℃ (ジャケット加熱)、12.5 分、650 rpm

<sup>2</sup> 強力ミキサー (Diosna V20) を用いた顆粒化  
パラメーター: 12.5 分

<sup>3</sup> 物理的混合物

【0061】安息角はDIN 53916に記述されているPfren  
gle法によって測定した。

【0062】本発明の製剤は、顆粒から製造された錠剤  
に関して、良好な硬度および重量の均一性を示す。パラ  
セタモール/Methocel K 15Mを組合せた顆粒の特性は明  
らかに劣っており、錠剤質量の相対標準偏差が2倍で、\*

\* かつ硬度が乏しいという結果をもたらしている。したが  
って、錠剤の特性を改善するためには、さらなるバイン  
ダーおよび十分に圧縮可能な増量剤の添加が頻繁に必要  
とされてきた。

【0063】

【表2】

表2. パラセタモール錠剤の特性

錠剤組成	硬度	重量	srel
パラセタモール/Kollidon SR (1:1) <sup>1</sup>	175N	319.0 mg	0.4%
パラセタモール/Methocel K 15M (1:1) <sup>1,2</sup>	112N	320.5 mg	0.8%
パラセタモール/ステアリルアルコール (1:1) <sup>1,2</sup>	53N	311.8 mg	0.6%

<sup>1</sup> Korsch (Ek0 型) 偏心プレスを用いた錠剤化

賦形剤: 0.5% ステアリン酸マグネシウム

パンチ: 10 mm、面取り (beveled): 圧縮力: 18 kN

<sup>2</sup> 付加的賦形剤: 1.0% Aerosil 200

【0064】錠剤特性 (硬度および錠剤重量) は、Krae  
mer製自動錠剤試験機 (HT-TMR型) を用いて測定した。

【0065】ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリ  
ドンからなる予め調製された混合物を用いた場合、他の増  
量剤を添加することなく達成される錠剤特性は、錠剤化  
の可能性に乏しい産物を用いた場合でも、優良である。

【0066】従来の方法とは対照的に、本発明の方法を  
用いるならば単純な操作によって、良好な力学的性質お  
よび容易に調節可能な放出特性によって他と区別され  
る、持続放出性錠剤を製造することができる。

【0067】

【実施例】実施例1. 50% Kollidon SRおよび50%パラセ  
タモールからなる400 gのKollidon SR/パラセタモール※

30※ 混合物を、ジャケット加熱装置を備えたStephanミキ  
サーを用いてあらかじめ混合し、次に種々の温度 (70から8  
5℃) で650 rpmで種々の時間にわたって顆粒化した。次  
に、熱いうちに顆粒を1 mmのふるいに通し、非常に均一  
な顆粒とした。0.5%ステアリン酸マグネシウムと混合し  
た後、Korsch Ek0偏心プレスを用いて10 mmの面取りし  
た (beveled) 錠剤を作製した。

【0068】表3は、顆粒の粒径の顆粒化温度および滞  
留時間への依存を示す。予測された通り、達成される顆  
粒化効果は顆粒化時間が長く、そして顆粒化温度が高い  
ほど良好である。

【0069】

【表3】

表3. 平均粒径の顆粒化温度および顆粒化時間への依存

顆粒化時間 [分]	顆粒化温度 [℃]		
	75	80	85
7.5	147.4 μm	146.2 μm	279.2 μm
12.5	157.6 μm	164.6 μm	391.8 μm
17.5	179.7 μm	296.8 μm	416.6 μm

【0070】平均粒径は、レーザー回析により測定し 50 た。D[4,3]値を表に示す。

【0071】実施例2. 50% Kollidon SRおよび50%パラセタモールからなる400 gのKollidon SR/パラセタモール混合物を、ジャケット加熱装置を備えたStephanミキサーを用いてあらかじめ混合し、次に約80°C、650 rpmで12.5分間顆粒化した。使用したパラセタモールは、顆粒化に及ぼす活性成分粒径の影響を確認するため、前もって分画しておいた。熱いうちに顆粒を1 mmのふるいに通し、非常に均一な顆粒とした。0.5%ステアリン酸マグネシウムと混合した後、Korsch Ek0偏心プレスを用いて10mmの面取りした錠剤を作製した。

【0072】表4は小さい活性成分粒子でさえ問題なく顆粒化されうること、および、気付かれるであろうが、顆粒化を妨げるポリマー粒子の粉状化(dusting)がないことを示している。

【0073】

【表4】

表4. 顆粒平均粒径の活性成分平均粒径への依存

活性成分の 平均粒径 [μm]	顆粒の 平均粒径 [μm]
58.0	182.6
63.1	178.3
92.8	287.9
116.8	502.2
179.4	590.2
412.2	640.1
557.6	655.3
685.2	672.7
930.9	707.1

10

20

\* 30

表6. 活性成分放出の平均粒径への依存

時間 [h]	放出された活性成分 (%)	
	顆粒の平均粒径 = 178 μm (活性成分 = 63 μm)	顆粒の平均粒径 = 590 μm (活性成分 = 179 μm)
0.5	12.5	13.4
1.0	17.8	18.8
1.5	21.5	23.0
2.0	25.1	26.4
3.0	31.2	30.0
4.0	35.0	33.6
6.0	40.4	40.3
8.0	44.2	44.7
12.0	50.7	52.2
16.0	58.1	57.9

【0080】実施例3.

- 50% Kollidon SRおよび50%テオフィリン
- 43.75% Kollidon SRおよび56.25%テオフィリン
- 37.5% Kollidon SRおよび62.5%テオフィリン
- 25% Kollidon SRおよび75%テオフィリン

50

\* 【0074】平均粒径は、レーザー回析により測定した。D[4,3]値を表に示す。

【0075】表5は、出発材料に明らかな相違があるにもかかわらず、硬度には少しの影響しかないことを示している。

【0076】

【表5】

表5. 硬度の活性成分平均粒径への依存

活性成分の 平均粒径 [μm]	硬度 [N]
58.0	157
63.1	148
92.8	148
116.8	170
179.4	183
412.2	161
557.6	167
685.2	159
930.9	156

【0077】硬度は、Kraemer製自動錠剤試験機(HT-TMB型)を用いて測定した。

【0078】表6は、パドル法(paddle method)によるイオン交換水中37°Cで16時間にわたる錠剤からの活性成分の放出を示す。

【0079】

【表6】

からなる400 gのKollidon SR/テオフィリン混合物のそれぞれを、ジャケット加熱装置を備えたStephanミキサーを用いてあらかじめ混合し、次に約85°Cで650 rpmで12.5分間顆粒化した。熱いうちに顆粒を1 mmのふるいに通し、それぞれ非常に均一な顆粒とした。0.5%ステアリ

ン酸マグネシウムおよび1% Aerosil 200と混合した後、  
回転プレス(Korsch PH 106)を用いて10 mmの面取りした  
錠剤を作製した。実施例2に類似した放出が起こった。

【0081】表7は、Kollidon SRの量が活性成分の放 \*

表7. テオフィリン錠剤の特性

錠剤組成	硬度	t <sub>90</sub>
a 1	220N	>16 h
b 1	202N	15.2 h
c 1	186N	12.3 h
d 1	153N	11.6 h

Korsch 回転プレス (Korsch PH 106) を用いた錠剤化

賦形剤: 1.0% Aerosil 200; 0.5% ステアリン酸マグネシウム

パンチ: 10 mm、面取り: 圧縮力: 18 kN

【0083】硬度は、Kraemer製自動錠剤試験機(HT-TMB型)を用いて測定した。錠剤のt<sub>90</sub>を測定するための放出時間は16時間であった(パドル法; 試験媒質: 0から2時間: 0.1 N HCl、2から16時間: リン酸バッファーpH 6.8; 試験温度: 37°C)。

【0084】実施例4. 47.5% Kollidon SR、47.5%パラセタモールおよび5%アルギナートからなる400gのKollidon SR/カフェイン/アルギナート混合物を、ジャケット加熱装置を備えた高速ミキサー(Gral Collette型)を用いてあらかじめ混合し、次に約85°Cの温度で顆粒化した。熱いうちに顆粒を1 mmのふるいに通し、非常に均一な顆粒とした。顆粒化開始の約10分後に、顆粒を1 mmのふるいに通し、0.5%ステアリン酸マグネシウムと混合した後、偏心プレス(Korsch Ek0)を用いて10 mmの面取りした錠剤を作製した。

【0085】この錠剤の硬度は、圧縮力が10 kNの場合でも約160 Nである。

【0086】実施例5. 放出速度低下効果は錠剤化してはじめて達成されるという事実が、下記の形態のKollid

\* 出および硬度に及ぼす効果を明確に示している。

【0082】

【表7】

on SR/パラセタモール1:1からの放出を試験する実験によって実証された:

a) 物理的混合物

b) 顆粒 (Stephanミキサー: 650 rpm, 85°C, 12.5分)

20 c) 上記物理的混合物から作製された錠剤 (10 mm、面取り; 圧縮力: 18 kN)

d) 上記顆粒から作製された錠剤 (10 mm、面取り; 圧縮力: 18 kN)

【0087】表8は、物理的混合物にも、融解顆粒にも、放出速度低下効果は全くないことを示している。錠剤化した後にはじめて効果が明らかになる。融解顆粒から作製した錠剤からの放出はより一層遅延される。この結果は、本発明の融解造粒法が、ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンからなる(好ましくは8:2の比) 30 予め調製された混合物を用いた錠剤における放出速度低下効果を明らかに増大させることを示している。

【0088】

【表8】

表8. 活性成分放出の剤形への依存

時間 (h)	放出された活性成分 (%)			
	物理的 混合物	顆粒 (650 rpm, 85℃ 12.5分)	顆粒由来の 錠剤 <sup>1</sup>	物理的混合物 由来の錠剤 <sup>1,2</sup>
0.5	99.8	100.1	10.6	11.5
1.0			15.4	18.0
1.5			18.4	20.9
2.0			21.4	25.0
3.0			24.0	29.9
4.0			27.5	31.8
6.0			32.9	28.4
8.0			33.5	44.4
12.0			41.6	52.7
16.0			47.7	58.3

<sup>1</sup> Korsch 偏心プレス (Ek0 型) を用いた錠剤化

賦形剤: 0.5% ステアリン酸マグネシウム

パンチ: 10 mm、面取り: 圧縮力: 18 kN

<sup>2</sup> 付加的賦形剤: 1.0% Aerosil 200

【0089】錠剤からの活性成分の放出は、バドル法によりイオン交換水中37℃で16時間にわたって実施した。

【0090】実施例6. 50% Kollidon SRおよび50%カフェインからなるKollidon SR/カフェイン混合物をドラムミキサー (Turbula製、T型10B) で混合した。混合物を単一スクレーパー押出機 (Haake製、Rheocord 90型) を用いて50℃で混練し、均一な組成物をもたらした。切断装置によって繊維 (strand) を切断して顆粒を作製し、これを1 mmのふるいに通し、0.5%ステアリン酸マグネシウムと混合した後、偏心プレス (Korsch Ek0) を用いて圧縮して10 mmの面取りした錠剤とした。

【0091】

【表9】

表9. 物理的混合物と顆粒の平均粒径の比較

	カフェイン/Kollidon SR (1:1)
物理的混合物の平均粒径	80.23 μm
顆粒の平均粒径	553.88 μm

【0092】平均粒径は、レーザー回折により測定した。D[4,3]値を表に示す。

【0093】比較例: ヒドロキシプロピルメチルセルロース

50% Methocel K15Mおよび50%パラセタモールからなる400 gのMethocel K15M/パラセタモール混合物を、ジャケット加熱装置を備えたStephanミキサーを用いてあらかじめ混合し、次に約85℃、650 rpmで12.5分間顆粒化した。熱いうちに混合物を1 mmのふるいに通した。0.5%ステアリン酸マグネシウムおよび1% Aerosil 200と混合した後、Korsch Ek0偏心プレスを用いて10 mmの面取りした錠剤を作製した。

【0094】顆粒化効果の不在に加えて、流動特性が明らかに劣っており、また錠剤特性も劣っている。実際に砕けやすいパラセタモールは、結晶破碎の結果、顆粒化の代わりに粒子の粉末化をもたらす。

【0095】

【表10】

表 10. 顆粒特性と錠剤特性の比較

	パラセタモール/ Kollidon SR (1:1) <sup>1,2</sup>	パラセタモール/ Methocel K 15M (1:1) <sup>1,2,3</sup>
粒径 D[4,3] [ $\mu\text{m}$ ] (物理的混合物)	115.91	154.97
粒径 D[4,3] [ $\mu\text{m}$ ] (顆粒)	539.17	139.34
安息角 [ $^{\circ}$ ]	32.90	48.20
流動時間 [s]	7.84	流動停止
硬度 [N]	175.00	112.00
重量 [mg] (srel [%])	319 (0.4)	320.5 (0.8)
t <sub>50</sub> [h]	>16	12.9

<sup>1</sup> Stephan UMC5 型電動ミキサー (A. Stephan u. Sohne 製) を用いた顆粒化

パラメーター: 85°C (ジャケット加熱)、12.5 分、650 rpm

<sup>2</sup> Korsch 偏心プレス (Ek0 型) を用いた錠剤化

賦形剤: 0.5% ステアリン酸マグネシウム

パンチ: 10 mm、面取り: 圧縮力: 18 kN

<sup>3</sup> 付加的賦形剤: 1.0% Aerosil 200

【0096】平均粒径は、レーザー回析により測定した。D[4,3]値を表に示す。安息角はDIN 53916に記述されているPfrengle法によって測定した。錠剤特性は、Kraemer製自動錠剤試験機 (HT-TMB型) を用いて測定した。錠剤のt<sub>50</sub>を決定するための放出時間はイオン交換水中37°Cで16時間であった (バドル法)。

【0097】比較例: ステアリルアルコール  
強力ミキサー中のパラセタモールに融解ステアリルアルコールを添加し、12.5分間顆粒化した。冷却した顆粒を1 mmのふるいに通した。0.5%ステアリン酸マグネシウム\*

\* および1% Aerosil 200と混合した後、Korsch Ek0偏心プレスを用いて10mmの面取りした錠剤を作製した。

【0098】流動特性が貧弱であるに加えて、錠剤特性が明らかに劣る。実施例1と同じ条件下では、圧縮力18 kNを用いた錠剤化は条件付でのみ可能であった。なぜなら、錠剤の2個に1個は型から射出すると帽子をかぶった形(capped)になったからである。無傷な錠剤は硬度が低く、破碎性が100%である。

【0099】

【表11】

表 11. 顆粒特性と錠剤特性の比較

	パラセタモール/ Kollidon SR (1:1) <sup>1,3</sup>	パラセタモール/ ステアリルアルコ ール (1:1) <sup>2,3,4</sup>
安息角 [ $^{\circ}$ ]	32.9	45.57
流動時間 [s]	7.84	流動停止
硬度 [N]	175	53
重量 [mg] (srel [%])	319 (0.4)	311.8 (0.6)
t <sub>50</sub> [h]	>16	4.8

<sup>1</sup> Stephan UMC5 型電動ミキサー (A. Stephan u. Sohne 製) を用いた顆粒化  
パラメーター: 85°C、12.5 分、650 rpm

<sup>2</sup> 強力ミキサー (Diosna V20) を用いた顆粒化、12.5 分

<sup>3</sup> Korsch 偏心プレス (Ek0 型) を用いた錠剤化

賦形剤: 0.5% ステアリン酸マグネシウム

パンチ: 10 mm、面取り: 圧縮力: 18 kN

<sup>4</sup> 付加的賦形剤: 1.0% Aerosil 200

【0100】安息角はDIN 53916に記述されているPfrengle法によって測定した。錠剤特性は、Kraemer製自動錠剤試験機 (HT-TMB型) を用いて測定した。錠剤のt<sub>50</sub>を測

定するための放出時間はイオン交換水中37°Cで16時間であった (バドル法)。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 K	47/12	A 6 1 K	47/12
	47/14		47/14
	47/26		47/26
	47/34		47/34
	47/36		47/36
	47/38		47/38
	47/42		47/42
A 6 1 P	3/02	A 6 1 P	3/02
(72)発明者	ヘルマン アシャー ドイツ連邦共和国 67246 ディルムシュ タイン、アン ヘルゴットシャッカー 7	F ターム (参考)	4C076 AA31 AA37 BB01 CC01 CC03 CC04 CC09 CC10 CC11 CC12 CC14 CC15 CC16 CC17 CC21 CC22 CC27 CC30 CC31 CC32 DD26A DD37A DD37M DD38A DD41A DD41M DD45A DD45M DD46A DD46M DD67A EE06M EE07M EE09M EE10A EE10M EE11M EE12A EE12M EE16M EE23M EE31A EE32M EE33A EE33M EE36M EE37M EE38M EE42M EE48A EE48M FF31 GG12 GG13 GG14